

4

INPI
INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

PCT/FR 99/02682
09/83010/

REC'D 22 NOV 1999

WIPO PCT

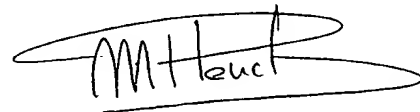
FR 99/2682

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**DOCUMENT DE PRIORITÉ****COPIE OFFICIELLE**PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 28 OCT. 1999

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLESIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

THIS PAGE BLANK (USPT)

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES **6/11**
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL
DÉPARTEMENT DE DÉPÔT **98 14033 -**
DATE DE DÉPÔT **75** **06 NOV. 1998**

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

CABINET PLASSERAUD
84, rue d'Amsterdam
F-75440 PARIS CEDEX 09

n° du pouvoir permanent références du correspondant téléphone
BFF980188 CT 01.44.63.41.11
date

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle
☐ brevet d'invention ☐ demande divisionnaire
☒ certificat d'utilité ☐ transformation d'une demande de brevet européen
demande initiale
☐ brevet d'invention ☐ certificat d'utilité n°
Établissement du rapport de recherche ☒ différé ☐ immédiat
Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance ☐ oui ☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)
PARTICULES ENROBÉES D'IBUPROFÈNE CRISTALLIN GRANULE

3 DEMANDEUR (S) n° SIPEN code APE-NAF
Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination
LABORATOIRES PROGRAPHARM

Forme juridique
Société Anonyme

Nationalité (s) **FRANCAISE**
Adresse (s) complète (s)
Zone Industrielle de Saint-Arnoult
8170 CHATEAUNEUF-EN-THYMERAIS
Pays
FRANCE

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs ☐ oui ☒ non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée
5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES ☐ requise pour la 1ère fois ☐ requise antérieurement au dépôt ; joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE
pays d'origine numéro date de dépôt nature de la demande

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n° date n° date
8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (nom et qualité du signataire)
Catherine TOUATI
CPI-N° 97-0306
SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION
SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI



DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DEPARTEMENT DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Pétersbourg
75800 Paris Cédex 08
Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

98 14033

CT/Mar

TITRE DE L'INVENTION : Particules enrobées d'Ibuprofène cristallin granulé
LA TITULAIRE, LABORATOIRES PROGRAPHARM S.A.

LE(S) SOUSSIGNÉ(S) CABINET PLASSERAUD
84, rue d'Amsterdam
75440 - PARIS CEDEX 09
FRANCE

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

1) ZUCCARELLI Jean-Marc
Résidence Clos Lamartine
126 chemin de la Parouquine
06600 ANTIBES
FRANCE

3) DEMICHELIS Gilles
77, chemin de la tête de lion
St-Jacques
06130 GRASSE
FRANCE

2) CHAUVEAU Charles, André
2, ruelle des Bruyères
06560 VALBONNE
FRANCE

4) JEAN Karine
12, chemin des Noisetiers
06800 CAGNES SUR MER
FRANCE

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

Paris, le 23 avril 1999

Catherine TOUATI
CPI-97-0306

CABINET PLASSERAUD
Par Procuration

PARTICULES ENROBEES D'IBUPROFENE CRISTALLIN GRANULE

L'invention a pour objet des particules enrobées à base d'ibuprofène cristallin granulé, de ses sels ou de ses esters pharmaceutiquement acceptables, qui comportent un enrobage, obtenu dans un appareil à lit fluidisé avec une dispersion hydroalcoolique, assurant le masquage du goût désagréable de l'ibuprofène ainsi que la réduction significative de son effet irritant au niveau de la gorge après déglutition et la libération substantiellement immédiate dudit ibuprofène dès que les particules atteignent le milieu gastrique.

Elle vise également le procédé de préparation desdites particules.

Les particules enrobées en question sont constituées par des microcristaux d'ibuprofène granulés.

Le brevet US 5,215,755 décrit des comprimés dans lesquels l'ibuprofène est présent sous la forme de granules comportant un enrobage à base d'hydroxyéthylcellulose ou d'un mélange hydroxyéthylcellulose/hydroxypropylméthylcellulose. Cet enrobage permet de réaliser un meilleur compromis entre masquage de goût et biodisponibilité, compromis que l'utilisation d'éthylcellulose seule ou en mélange avec d'autres polymères d'enrobage déjà connus ne permettait pas d'obtenir.

Le brevet US 5,814,332 décrit des particules d'ibuprofène encapsulées par coacervation du principe actif avec des polymères cellulosiques et de la gélatine.

Les brevets US 4,835,186 et US 4,835,187 décrivent des poudres d'ibuprofène obtenues par méthode de séchage par atomisation, plus connue sous le nom de nébulisation, de suspensions de silice colloïdale dans

des solutions de solvants organiques d'ibuprofène et de matériau cellulosique tel que l'éthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'acéto-phtalate de cellulose

5 L'invention a pour but de fournir de nouvelles particules à base d'ibuprofène cristallin présentant une palatabilité neutre, sans goût et masquant l'effet irritant du principe actif. Leur répartition granulométrique et leurs caractéristiques physiques permettent
10 leur utilisation en particulier dans la fabrication de comprimés multiparticulaires à délitement rapide dans la bouche sous l'action de la salive, conformément au brevet FR2679451 et conduisent à une libération substantiellement immédiate du principe actif.

15 La Société Demanderesse a eu le mérite de trouver, à l'issue de recherches approfondies, que ce but était atteint dès lors que l'on a recours à un procédé de granulation et d'enrobage dans un appareil à lit fluidisé avec un mélange essentiellement à base
20 d'éthylcellulose, d'hydroxypropylméthylcellulose et de silice à propriétés antistatique et perméabilisante, dans des proportions définies.

Il s'ensuit que les particules conformes à l'invention à base de microcristaux granulés d'ibuprofène,
25 de ses isomères et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, sont caractérisées par le fait qu'elles comportent un enrobage constitué par un mélange comprenant:

- A) de 5 à 50%, de préférence de 10 à 30% en poids par
30 rapport à l'ibuprofène d'éthylcellulose,
B) de 10 à 60%, de préférence de 15 à 50% en poids par rapport à l'éthylcellulose, d'hydroxypropylméthylcellulose, et

C) de 0,1 à 40%, de préférence de 3 à 25% en poids par rapport à l'éthylcellulose, de silice à propriétés antistatique et perméabilisante, l'enrobage ainsi constitué, dont au moins l'un des
5 constituants peut être utilisé pour la granulation des microcristaux d'ibuprofène conduisant auxdites particules, assurant le masquage du goût désagréable de l'ibuprofène ainsi que la réduction significative de son effet irritant au niveau de la gorge après déglutition
10 et la libération substantiellement immédiate de l'ibuprofène dès que les particules sont placées dans un milieu aqueux.

Le principe actif est constitué par l'ibuprofène cristallin ou l'un de ses sels ou esters pharmaceutiquement acceptables.
15

Le principe actif est disponible dans le commerce sous la forme de microcristaux dont la taille moyenne est comprise entre 20 et 80 μm .

L'inconvénient d'une telle granulométrie réside
20 dans le fait que l'enrobage par les méthodes consistant à pulvériser une solution d'enrobage sur ces microcristaux dans un appareil à lit fluidisé est difficile et long.

Pour remédier à cet inconvénient, conformément
25 à l'invention, les microcristaux d'ibuprofène sont granulés et enrobés de façon à conduire à des particules qui présentent une granulométrie telle qu'au moins 80% des particules ont une taille comprise entre 100 et 500 μm , et moins de 15% des particules ont une taille
30 inférieure à 100 μm .

Dans les particules enrobées conformes à l'invention, l'ibuprofène conserve son intégrité physico-

chimique, la granulation et l'enrobage ne modifiant en rien les propriétés intrinsèques du principe actif.

La silice à propriétés antistatique et perméabilisante (C), peut être choisie dans le groupe comprenant notamment la silice colloïdale, notamment celle commercialisée sous la marque AEROSIL®, et préférentiellement la silice précipitée, notamment celle commercialisée sous la marque SYLOID® FP244 et leurs mélanges.

De façon avantageuse, on peut utiliser en outre un agent (D) favorisant directement ou indirectement la solubilisation de l'ibuprofène, lequel agent est choisi dans le groupe comprenant notamment le mannitol, l'amidon, les bases auto-émulsionnables pharmaceutiquement acceptables, les polyvinylpyrrolidones, les macrogols glycérides stéariques plus connus sous le nom de gélucire, les sels alcalins d'origine organique, tels que le bicarbonate de sodium, les agents tensio-actifs tels que le lauryl sulfate de sodium et leurs mélanges. Cet agent (D) est présent dans des proportions pouvant aller jusqu'à 50% en poids, de préférence jusqu'à 35% en poids par rapport à l'ibuprofène.

Selon un mode de réalisation avantageux, les particules d'ibuprofène sont granulées avec au moins un agent favorisant la solubilisation de l'ibuprofène, choisi préférentiellement dans le groupe comprenant les macrogols glycérides stéariques, et l'hydroxypropylméthylcellulose, et sont enrobées à l'aide d'un mélange éthylcellulose/hydroxypropylméthylcellulose dans des proportions permettant de masquer le goût et l'effet irritant de l'ibuprofène et d'une silice à propriétés antistatique et perméabilisante, notamment de la silice

précipitée, ce mode de réalisation conduisant à une biodisponibilité optimale de l'ibuprofène.

L'on obtient ainsi un masquage du goût et de l'effet irritant tout aussi satisfaisant qu'avec l'autre mode de préparation des particules, mais avec une rapidité de libération du principe actif dans les milieux aqueux optimisée.

Selon un autre mode de réalisation avantageux, les microcristaux d'ibuprofène sont granulés en présence de microcristaux d'un sel alcalin d'origine organique en tant qu'agent favorisant la solubilisation d'ibuprofène et d'une solution comprenant de l'hydroxypropylméthylcellulose et/ou de la polyvinylpyrrolidone. Ce sel alcalin est préférentiellement le bicarbonate de sodium, qui crée, en se dissolvant dans les liquides gastro-intestinaux, un micro-pH alcalin favorisant la solubilisation des particules d'ibuprofène.

Les particules ainsi constituées sont ensuite enrobées avec le mélange d'enrobage selon l'invention.

Selon un autre mode de réalisation avantageux, l'enrobage, toujours lorsqu'au moins l'un de ses constituants est utilisé pour la granulation des microcristaux d'ibuprofène, comporte un agent favorisant la solubilisation qui peut être un agent soluble tel que le mannitol ou un agent gonflant tel que l'amidon. Si l'on utilise un agent soluble, il cristallise à la surface des particules d'ibuprofène, et en milieu acide il se solubilise et laisse des pores qui permettent aux liquides physiologiques d'entrer à l'intérieur de la particule. Si l'on utilise un agent gonflant, un phénomène d'éclatement complémentaire de la particule se produit.

Les particules conformes à l'invention permettent une dissolution optimale de l'ibuprofène dans des

milieux aqueux. La vitesse de dissolution des particules est telle que dans une solution tampon de pH 7,2, 80% de l'ibuprofène est libéré en 30 minutes et de préférence en 15 minutes.

5 L'invention a également pour objet un procédé de préparation de particules enrobées à base de microcristaux d'ibuprofène. Ce procédé comporte, simultanément ou successivement, une phase consistant à granuler les microcristaux d'ibuprofène et une phase consistant
10 à les enrober à l'aide d'un enrobage constitué par un mélange

A) de 5 à 50%, de préférence de 10 à 30% en poids par rapport à l'ibuprofène, d'éthylcellulose,

15 B) de 10 à 60%, de préférence de 15 à 50% en poids par rapport à l'éthylcellulose, d'hydroxypropylméthylcellulose et

C) de 0,1 à 40%, de préférence de 3 à 25% en poids par rapport à l'éthylcellulose, de silice à propriétés antistatique et perméabilisante,

20 au moins l'un des constituants du mélange servant à l'enrobage peut être utilisé pour la granulation des microcristaux d'ibuprofène.

Lors de la granulation et/ou de l'enrobage on peut utiliser en outre un agent (D) favorisant la solubilisation de l'ibuprofène qui est choisi dans le
25 groupe comprenant le mannitol, l'amidon, les bases auto-émulsionnables pharmaceutiquement acceptables, les polyvinylpyrrolidones, les macrogols glycérides stéariques, les sels alcalins d'origine organique, les
30 agents tensio-actifs et leurs mélanges. Cet agent (D) est alors présent dans des proportions pouvant aller jusqu'à 50% en poids, de préférence jusqu'à 35% en poids par rapport à l'ibuprofène.

Le procédé conforme à l'invention est mis en œuvre dans un lit fluidisé dans des conditions de températures telles que la température de l'ibuprofène soit toujours maintenue à une température inférieure aux températures de fusion et de sublimation de l'ibuprofène. Selon un mode de réalisation particulier du procédé de l'invention la température de l'ibuprofène est toujours maintenue au dessous de 45°C, de préférence au dessous de 30°C.

10 En raison de l'utilisation d'un procédé de granulation et d'enrobage conduit en lit fluidisé, l'ibuprofène n'est pas mis en solution, il conserve ainsi son intégrité physico-chimique de façon optimale. Par ailleurs l'utilisation de basses températures permet
15 d'éviter tout changement d'état et tout risque de dégradation du principe actif.

Selon un premier mode de réalisation, les phases de granulation et d'enrobage s'effectuent simultanément en mouillant les microcristaux d'ibuprofène avec
20 une suspension hydroalcoolique comprenant notamment de l'éthylcellulose et de l'hydroxypropylméthylcellulose et une silice à propriétés antistatique et perméabilisante.

Selon un autre mode de réalisation du procédé
25 selon l'invention, la phase de granulation est effectuée dans une première étape en utilisant au moins un agent favorisant la solubilisation, choisi dans le groupe comprenant notamment les macrogols glycérides stéariques et l'hydroxypropylméthylcellulose, la phase
30 d'enrobage étant ensuite effectuée dans une deuxième étape en utilisant une silice à propriétés antistatique et perméabilisante et un mélange d'éthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose dans des proportions permettant de masquer le goût et l'effet irritant de

l'ibuprofène et conduisant à une libération substantiellement immédiate de l'ibuprofène.

Dans un autre mode de réalisation avantageux du procédé selon l'invention dans la première étape de granulation, des microparticules d'ibuprofène sont mélangées à des microcristaux d'un sel alcalin d'origine organique en tant qu'agent favorisant la solubilisation de l'ibuprofène et le mélange ainsi obtenu est granulé avec une dispersion hydroalcoolique comprenant de l'hydroxypropylméthylcellulose et/ou de la polyvinylpyrrolidone. La phase d'enrobage est effectuée ensuite avec un mélange d'enrobage selon l'invention.

EXEMPLES : Préparation de granulés enrobés d'ibuprofène

15

Exemple 1 :

La formule unitaire du granulé enrobé est la suivante:

	Ibuprofène	200,00
20	Ethylcellulose N7	40,00
	Silice colloïdale	3,00
	Hydroxypropylméthylcellulose	8,00
		251,00 mg

25 Ces granulés sont préparés selon le mode opératoire suivant.

Dans un premier temps, on prépare une dispersion d'enrobage. Pour cela on introduit 24 g d'hydroxypropylméthylcellulose dans 390 g d'eau purifiée et on agite jusqu'à dissolution complète de l'hydroxypropylméthylcellulose. On introduit par ailleurs 9 g de silice colloïdale et 120g d'éthylcellulose N7 dans 110 g d'alcool et on agite jusqu'à l'obtention d'une dispersion homogène.

On mélange alors la solution et la dispersion obtenues ci-dessus et on maintient l'agitation pour éviter toute sédimentation. On obtient ainsi une dispersion d'enrobage.

- 5 Dans un second temps, on prépare les granulés enrobés. Pour cela, on introduit 600 g d'ibuprofène dans la cuve d'un appareil à lit fluidisé de type GLATT GPCG1 et on fluidise l'ibuprofène dans des conditions
10 telles que sa température soit maintenue entre 20 et 40°C. Puis, on pulvérise la dispersion d'enrobage précédente sur le lit d'ibuprofène obtenu ci-dessus de façon à ce que la température du produit reste maintenue entre 15 et 30°C.

- On pulvérise 50% de la dispersion d'enrobage pendant environ 1 heure, puis on sèche pendant 2 à 5 minutes. Le granulé obtenu est calibré sur une grille de 400 µm d'ouverture de maille. Le granulé calibré est ensuite enrobé avec la dispersion d'enrobage restante pendant approximativement 1 h 30 minutes. Puis on sèche
20 le granulé enrobé pendant 5 minutes environ.

Le granulé enrobé contient 79,7% en poids d'ibuprofène.

- Sur les granulés ainsi obtenus, on réalise une cinétique de dissolution à l'aide d'un appareil type 4 décrit dans l'USP XXIII page 1794, dans un milieu tamponné à pH=7,2, avec un volume de dissolution de 900ml.
25 Les résultats obtenus sont indiqués ci-après:

temps de dissolution en mn	ibuprofène dissous en %
15	88,1
30	100

Exemple 2 :

La formule unitaire du granulé enrobé est la suivante :

5	Ibuprofène	200,00 mg
	Ethylcellulose N7	40,00 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)	8,00 mg
	Silice précipitée (Syloid® FP244)	13,70 mg
		261,70 mg

10

Ces granulés sont préparés selon le mode opératoire suivant.

Dans un premier temps, on prépare une dispersion d'enrobage. Pour cela, on introduit 24 g d'HPMC dans 459g d'eau purifiée et on agite jusqu'à dissolution complète de l'HPMC. On introduit par ailleurs 41,9 g de silice précipitée commercialisée sous la dénomination Syloid®FP244 et 120 g d'éthylcellulose N7 dans 1362g d'alcool et on agite jusqu'à l'obtention d'une dispersion homogène.

20

On mélange alors la solution et la dispersion obtenues ci-dessus et on maintient l'agitation pour éviter toute sédimentation. On obtient ainsi une dispersion d'enrobage.

25

Dans un second temps, on prépare les granulés enrobés. Pour cela on introduit 600g d'ibuprofène dans la cuve d'un appareil à lit fluidisé de type Glatt GPCG1 et on fluidise l'ibuprofène dans des conditions telles que sa température soit maintenue entre 20°C et 40°C. Puis on pulvérise la dispersion d'enrobage précédente sur le lit d'ibuprofène obtenu ci-dessus de façon à ce que la température du produit soit maintenue entre 15°C et 30°C.

30

On pulvérise 50% de la dispersion d'enrobage pendant environ 1 heure puis on sèche pendant 2 à 5 minutes. Le granulé obtenu est calibré sur une grille de 400 μm d'ouverture de maille. Le granulé calibré est
 5 ensuite enrobé avec la dispersion d'enrobage restante pendant approximativement une heure trente minutes. Puis on sèche le granulé enrobé pendant 5 minutes environ.

Le granulé enrobé obtenu contient 76,4% en
 10 poids d'ibuprofène.

Exemple 3 :

La formule unitaire du granulé enrobé est la suivante :

15

Ibuprofène	200,00 mg
Bicarbonate de sodium	81,70 mg
Ethylcellulose	59,90 mg
HPMC	28,60 mg
20 Silice colloïdale	5,50 mg
	375,70 mg

Préparation des granulés

Dans un premier temps, on prépare une dispersion de granulation en dissolvant 50g d'HPMC dans 600 ml d'eau purifiée, puis on ajoute 3 g de silice colloïdale et on
 25 maintient l'agitation pour éviter toute sédimentation.

Dans un second temps, on prépare les granulés. Pour cela, on introduit 600g d'ibuprofène et 245g de bicarbonate de sodium dans la cuve d'un appareil à lit
 30 fluidisé de type Glatt GPCG1 et on fluidise le mélange de poudres dans des conditions telles que sa température soit maintenue entre 20°C et 40°C. Puis on pulvérise la dispersion de granulation précédente sur le lit

de poudres obtenu ci-dessus de façon à ce que la température du produit soit maintenue entre 15°C et 30°C.

On pulvérise la dispersion de granulation pendant environ 1 heure 30 minutes puis on sèche pendant 2
5 à 5 minutes. Les granulés obtenus sont calibrés sur une grille de 500 μ m d'ouverture de maille.

Préparation des granulés enrobés.

Ces granulés sont préparés selon le mode opératoire
10 suivant.

Dans un premier temps, on prépare une dispersion d'enrobage. Pour cela on introduit 24g d'HPMC dans 390g d'eau purifiée et on agite jusqu'à dissolution complète de l'HPMC. On introduit par ailleurs 9g de si-
15 lice colloïdale et 120g d'éthylcellulose N7 dans 1160g d'alcool et on agite jusqu'à l'obtention d'une dispersion homogène.

On mélange alors la solution et la dispersion obtenues ci-dessus et on maintient l'agitation pour
20 éviter toute sédimentation. On obtient ainsi une dispersion d'enrobage.

Dans un second temps, on prépare les granulés enrobés. Pour cela, on introduit 600g de granulés d'ibuprofène préparés à l'étape précédente dans la cuve
25 d'un appareil à lit fluidisé de type Glatt GPCG1 et on fluidise les granulés dans des conditions telles que leur température soit maintenue entre 20°C et 40°C.

Puis on pulvérise la dispersion d'enrobage précédente sur les granulés de façon à ce que la température du produit soit maintenue entre 15°C et 30°C.
30

On pulvérise 50% de la dispersion d'enrobage pendant environ 1 heure puis on sèche pendant 2 à 5 minutes. Les granulés obtenus sont calibrés sur une grille de 500 μ m d'ouverture de maille. Les granulés

calibrés sont ensuite enrobés avec la dispersion d'enrobage restante pendant approximativement une heure, puis on sèche les granulés enrobés pendant 5 minutes environ.

- 5 Les granulés enrobés obtenus contiennent 53,2% en poids d'ibuprofène.

Exemple 4 :

- 10 La formule unitaire du granulé enrobé est la suivante :

	Ibuprofène	200,00 mg
	Amidon de maïs	75,00 mg
	Ethylcellulose	50,00 mg
15	HPMC	10,00 mg
	Silice colloïdale	3,50 mg
		338,50 mg

Préparation des granulés :

- 20 Les granulés sont préparés selon le mode opératoire suivant:

- 25 Pour cela, on introduit 600g d'ibuprofène et 150g d'amidon de maïs dans un mélangeur granulateur à sacs de type Lödige et on granule avec 550g d'eau purifiée. Les granulés obtenus sont séchés à l'étuve puis calibrés sur une grille de 500 μ m d'ouverture de maille.

- 30 Préparation des granulés enrobés :

Ces granulés enrobés sont préparés selon le mode opératoire suivant :

Dans un premier temps, on prépare une dispersion d'enrobage contenant de l'HPMC et de l'amidon de

maïs. Pour cela, on introduit 20g d'HPMC dans 333g d'eau purifiée, puis on agite jusqu'à dissolution complète de l'HPMC puis on ajoute 50g d'amidon de maïs et l'on agite jusqu'à l'obtention d'une dispersion homogène.

On introduit par ailleurs 3,5g de silice colloïdale et 100g d'éthylcellulose N7 dans 833g d'alcool et on agite jusqu'à l'obtention d'une dispersion homogène.

On mélange alors les deux dispersions obtenues ci-dessus et on maintient l'agitation pour éviter toute sédimentation. On obtient ainsi une dispersion d'enrobage.

Dans un second temps, on prépare les granulés enrobés. Pour cela, on introduit 500g de granulés d'ibuprofène préparés à l'étape précédente dans la cuve d'un appareil à lit fluidisé de type Glatt GPCG1 et on fluidise les granulés dans des conditions telles que leur température soit maintenue entre 20°C et 40°C.

Puis on pulvérise la dispersion d'enrobage précédente sur les granulés de façon à ce que la température du produit soit maintenue entre 15°C et 30°C.

On pulvérise 50% de la dispersion d'enrobage pendant environ 1 heure puis on sèche pendant 2 à 5 minutes. Les granulés obtenus sont calibrés sur une grille de 500 μ m d'ouverture de maille. Les granulés calibrés sont ensuite enrobés avec la dispersion d'enrobage restante pendant approximativement une heure, puis on sèche les granulés enrobés pendant 5 minutes environ.

Les granulés enrobés obtenus contiennent 59,1% en poids d'ibuprofène.

REVENDEICATIONS

1. Particules enrobées à base de microcristaux
granulés d'ibuprofène, de ses isomères et de ses sels
5 pharmaceutiquement acceptables, caractérisées par le
fait qu'elles comportent un enrobage constitué par un
mélange comprenant:

A) de 5 à 50%, de préférence de 10 à 30% en poids par
rapport à l'ibuprofène d'éthylcellulose,
10 B) de 10 à 60%, de préférence de 15 à 50% en poids par
rapport à l'éthylcellulose, d'hydroxypropylméthylcel-
lulose, et

C) de 0,1 à 40%, de préférence de 3 à 25% en poids par
rapport à l'éthylcellulose, de silice à propriétés
15 antistatique et perméabilisante,

l'enrobage ainsi constitué, dont au moins l'un des
constituants peut être utilisé pour la granulation des
microcristaux d'ibuprofène conduisant auxdites particu-
les, assurant le masquage du goût désagréable de l'ibu-
20 profène ainsi que la réduction significative de son
effet irritant au niveau de la gorge après déglutition
et la libération substantiellement immédiate de l'ibu-
profène dès que les particules sont placées dans un mi-
lieu aqueux.

25 2. Particules selon la revendication 1, carac-
térisées par le fait que la silice à propriétés anti-
statique et perméabilisante (C) est la silice
précipitée.

3. Particules selon l'une des revendications 1
30 ou 2, caractérisées par le fait qu'elles comportent en
outre un agent (D) favorisant la solubilisation de
l'ibuprofène qui est choisi dans le groupe comprenant
le mannitol, l'amidon, les bases auto-émulsionnables
pharmaceutiquement acceptables, les polyvinylpyrrolido-

nes, les macrogols glycérides stéariques , les sels alcalins d'origine organique, les agents tensio-actifs et leurs mélanges, cet agent (D) pouvant également être
5 sé.

4. Particules selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisées par le fait que la répartition granulométrique des particules est telle qu'au moins 80% des particules ont une taille comprise entre 100 et
10 500µm, et moins de 15% des particules ont une taille inférieure à 100µm.

5. Particules selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisées par le fait que dans une solution tampon de pH 7,2, 80% de l'ibuprofène est libéré en 30
15 minutes et de préférence en 15 minutes.

6. Procédé de préparation de particules enrobées à base de microcristaux granulés d'ibuprofène, de ses isomères et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé par le fait qu'il comporte, simultanément ou successivement, les phases consistant à
20 granuler les microcristaux d'ibuprofène et à les enrober à l'aide d'un mélange comprenant:

- A) de 5 à 50%, de préférence de 10 à 30% en poids par rapport à l'ibuprofène d'éthylcellulose,
 - 25 B) de 10 à 60%, de préférence de 15 à 50% en poids par rapport à l'éthylcellulose, d'hydroxypropylméthylcellulose, et
 - C) de 0,1 à 40%, de préférence de 3 à 25% en poids par rapport à l'éthylcellulose, de silice à propriétés
30 antistatique et perméabilisante,
- l'un au moins des constituants du mélange servant à l'enrobage peut être utilisé pour la granulation des microcristaux d'ibuprofène.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé par le fait que les phases de granulation et d'enrobage s'effectuent simultanément.

5 8 Procédé selon la revendication 6 ou 7, caractérisé par le fait que le procédé est mis en œuvre dans un appareil à lit fluidisé avec une dispersion hydroalcoolique, dans des conditions telles que la température de l'ibuprofène soit toujours inférieure à 45°C, de préférence inférieure à 30°C.

10 9. Procédé selon l'une des revendications 6 à 8, caractérisé par le fait que lors de la granulation et/ou de l'enrobage on utilise en outre un agent (D) favorisant la solubilisation de l'ibuprofène qui est
15 les bases auto-émulsionnables pharmaceutiquement acceptables, les polyvinylpyrrolidones, les macrogols glycérides stéariques, les sels alcalins d'origine organique, les agents tensio-actifs et leurs mélanges.

THIS PAGE BLANK (USPTO)